

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
A 6 1 K	31/47	A 6 1 K	31/47
	31/194		31/194
	31/4375		31/4375
A 6 1 P	33/00	A 6 1 P	33/00

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 20 頁)

(21) 出願番号	特願平10-510338	(71) 出願人	バイエル・アクチエンゲゼルシャフト ドイツ連邦共和国デ-51368レープエルク ーゼン
(86) (22) 出願日	平成9年8月7日(1997.8.7)	(72) 発明者	フエッター, オリフアー ドイツ連邦共和国デ-51399ブルシャイ ト・バイデンバーク20
(85) 翻訳文提出日	平成11年2月15日(1999.2.15)	(72) 発明者	レーア, ラインホルト ドイツ連邦共和国デ-51469ベルギツシ ユグラートパツハ・シュタイネンカンブイ
(86) 国際出願番号	P C T / E P 9 7 / 0 4 3 0 2	(72) 発明者	クーン, マテイアス ドイツ連邦共和国デ-42115ブツベルタ ール・パールケシクトラーセ5
(87) 国際公開番号	W O 9 8 / 0 7 4 2 8	(74) 代理人	弁理士 小田島 平吉 (外1名)
(87) 国際公開日	平成10年2月26日(1998.2.26)		
(31) 優先権主張番号	1 9 6 3 3 4 8 0 . 2		
(32) 優先日	平成8年8月20日(1996.8.20)		
(33) 優先権主張国	ドイツ (D E)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キノロンまたはナフチリドンカルボン酸の経口適用しうる製剤

(57) 【要約】

キノロンまたはナフチリドンカルボン酸の経口適用しうる製剤が、キノロンまたはナフチリドンカルボン酸を、それ自体か、またはそれらの水溶性塩もしくは誘導体の形態、好ましくはそれらの塩水溶液の形態において、エンボン酸と、それ自体か、またはその水溶性塩もしくは誘導体の形態、好ましくはその塩水溶液の形態において、添加物の存在下、場合によっては補助物質の存在下、乾燥混合物の場合には水の存在下で混合し、そして必要であれば、かくして得られる混合物を、他の即使用のための剤形に変換させることによって製造される。

【特許請求の範囲】

1. キノロンーまたはナフチリドンカルボン酸の経口的に投与しうる製剤の製造方法であって、キノロンーまたはナフチリドンカルボン酸が、それ自体か、またはそれらの水溶性塩もしくは誘導体の形態か、またはそれらの塩水溶液の形態において、エンボン酸と、それ自体か、またはその水溶性塩もしくは誘導体の形態か、またはその塩水溶液の形態において、添加物の存在下、場合によっては補助剤の存在下、乾燥混合物を用いる場合には水の存在下で混合され、そして得られる混合物が、場合によってはさらなる即使用剤形に変換されることを特徴とする、方法。

2. 任意の順序においても、成分：

- 添加物、
- キノロンーまたはナフチリドンカルボン酸、またはそれらの水溶性塩もしくは誘導体、
- エンボン酸、またはその水溶性塩もしくは誘導体、
- 水

および場合によってはさらなる補助剤を、混合することによって製造される粒状生産物。

3. エンロフロキサシンの水溶性塩が、活性化化合物として使用されることを特徴とする、請求の範囲2記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

キノロンまたはナフチリドンカルボン酸の経口適用しうる製剤

本発明は、キノロンまたはナフチリドンカルボン酸の経口的に投与しうる製剤の製造およびこの方法によって製造される製剤に関する。

キノロンカルボン酸のエンボン酸塩は、例えば欧州特許出願公開第238 814号より既知である。それらは、活性キノロン化合物の苦味をエンボン酸による塩によってマスクされている組成物を製造するために使用されている。しかしながら、これらの化合物の製造では、まず、キノロンカルボン酸のエンボン酸塩が製造され、次いで単離され、精製され、続いて、製剤化される。

キノロンまたはナフチリドンカルボン酸の経口的に投与しうる製剤が、キノロンまたはナフチリドンカルボン酸を、それ自体か、またはそれらの水溶性塩もしくは誘導体の形態、好ましくはそれらの塩水溶液の形態において、エンボン酸と、それ自体か、またはその水溶性塩もしくは誘導体の形態、好ましくはその塩水溶液の形態において、添加物の存在下、場合によっては補助剤の存在下、乾燥混合物を用いる場合には水の存在下で混合し、そして場合によっては得られる混合物を、さらに即使用 (ready-to-use) 剤形に変換することによって得られることが、ここに、見い出された。

本発明による方法は、キノロンまたはナフチリドンカルボン酸を含有する製剤を、通常は、それらの苦味のために拒絶するであろう動物に対してさえも、何の問題もなく経口的に投与することができるキノロン

—またはナフチリドンカルボン酸を含有する製剤を製造する。本製剤の製造のためには、最初に、活性化化合物のエンボン酸塩を製造し、単離し、次いで、これらの塩を添加物に適用することは必要ではない。驚くべきことに、本発明による製剤を製造するためには、活性化化合物とエンボン酸もしくはその塩および誘導体を、別々でもまたは一緒に、水の存在下で添加物と混合するだけで、十分、製剤を生成することができる。さらに、かくして製造された製剤が、味に敏感な動物によってさえ何の躊躇もなく、経口的に受け入れられたことは驚くべきことであった。本発明による方法において、エンボン酸塩が、完全にも、部分的にも形成

されるか、または全く形成されないかは、明らかではなかったので、このことは、予期されなかった。決定的事実であることは、経口的に投与された時、顕著な受容性をもち、そして次の成分：

- 添加物、
- キノロンまたはナフチリドンカルボン酸、それらの塩もしくは誘導体、
- エンボン酸、その塩もしくは誘導体、

を含有する製剤が、形成されるということである。

キノロンまたはナフチリドンカルボン酸およびそれらの水溶性塩および誘導体は、例えば、欧州特許出願公開第350 950, 302 372, 49 355, 47 005, 242 78 9, 259 804, 215 650, 131 839, 109 284号；ドイツ特許出願公開第2 804 097号；フランス特許出願公開第2 463 771号；P C T W O 92/9596より既知である。

(これらの公告に記述されている式および特定の化合物は、引用によって本明細書に組み入れられる。)

好適な化合物は：

テマフロキサシン、トスフロキサシン、エンフロキサシン、シプロフロキサシン、オフロキサシン、オルビフロキサシン、マルボフロキサシン、ノルフロキサシン、ペフロキサシン、ビンフロキサシン、ダノフロキサシン、ジフロキサシン、サラフロキサシン、ブレマフロキサシン、イバフロキサシンである。

特に好適な化合物は：

エンフロキサシン、ダノフロキサシン、サラフロキサシンである。

これらの活性化合物の誘導体は、 C_1-C_4 -アルキルエステルのようなそれらのエステルを含む。

これらの活性化合物の塩は、生理学的に許容しうる塩を形成する酸とのすべての塩を含む。これらは、ハロゲン化水素酸、スルホン酸、カルボン酸、アミノ酸、(ポリ) - ヒドロキシカルボン酸、リン酸、硝酸、硫酸を含む。具体的には、これらは、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、ジメチロールプロピオン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ヒドロキシマレイン酸、シ

ユウ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、グルタル酸、マロン酸、アジピン酸、アスコルビン酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、アミノサリチル酸、アントラニル酸、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、サリチル酸、フタル酸、ニコチン酸、マンデル酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、グルコン酸、グルクロン酸、ラクトビオン酸 (lactobionic acid)、ガラクトツロン酸、ムチン酸、リン酸、硝酸、塩酸、硫酸、5-オキシテトラヒドロフラン-2-カルボン酸、2-ヒドロキシグルタル酸である。

若しく特に好適なものは、塩酸もしくはグルコン酸である。

エンボン酸およびその塩は、例えば、The Merck Index, 10th edition, Ref. 6867より既知である。

エンボン酸と塩を形成するための適切な塩基は、例えば、次のものである：アルカリ金属およびアルカリ土類金属の水酸化物、例えばKOH、NaOH、Ca(OH)₂、アンモニア、塩基性アミノ酸、例えばアルギニン、リジン、コリン、N-メチルグルカミン (N-methyl glucamine)、エチレンジアミン、モノ-、ジ-トリアルキルアミン、置換アミン類、例えばジエタノールアミン、環式アミン類、例えばモルホリン、ピペラジン、トロメタモル (trometamol) (=トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン)。

特に適切なものは、KOH、アルギニン、リジン、N-メチルグルカミンである。

本発明による製剤のための適切な添加物は、すべての固形の不活性物質である。

無機および有機物質は、この資格において使用できる。

無機物質の例は、通常の塩、炭酸塩 (例えば炭酸カルシウム)、重炭酸塩、酸化アルミニウム、シリカ、クレイ、沈降またはコロイド状二酸化ケイ素、リン酸塩である。

有機物質の例は、糖、セルロース、場合によってはそれらの誘導体、澱粉 (例えばトウモロコシ、コム、馬鈴薯、タピオカもしくはコムギ澱粉)、食料品および飼料、例えば粉乳、動物肉、粉砕および破砕穀物である。

また、使用されるキャリアーは、上記物質の混合物であってもよい。

その上、水を結合する性質をもつさなるキャリアーは、例えばカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、および他のセルロースおよび澱粉誘導体、ポリアクリル酸塩、アルギン酸塩、ゼラチン、キチン、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ビニルエーテルと酸無水物のコポリマー、ポリエチレングリコール、ロウ、コロイド状シリカ、または上記物質および物質類の混合物である。

本発明による製剤を製造するために、他の補助剤、例えば保存剤、抗酸化剤、光安定剤、着色剤、吸収促進物質、崩壊促進物質、結合剤もしくは滑沢剤、および安定剤が添加されてもよい。

適切な保存剤は、例えば、ベンジルアルコール、安息香酸、p-ヒドロキシ安息香酸、プロピオン酸およびその誘導体と塩類、そしてまたソルビン酸およびその誘導体と塩類である。

適切な抗酸化剤は、例えば、アルブミン；アミノ酸、アスコルビン酸、その塩類および誘導体；ブチルヒドロキシアニソール；ブチルヒドロキシトルエン；誘導ヒドロキノンである。

適切な光安定剤は、例えば、芳香族化合物の誘導体、適切な吸収波長をもつ化合物である。

適切な着色剤は、例えば、顔料、例えば鉄顔料、水溶性着色剤もしくは有機溶剤に可溶の着色剤である。

適切な生体吸収促進物質は、例えば、脂肪酸、脂肪酸エステルおよびそれらの混合物、脂肪アルコール、レシチン、胆汁酸塩である。

適切な安定剤は、例えば、亜硫酸ナトリウム、EDTAおよびその塩である。

適切な滑沢剤は、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、

タルク、ベントナイトであり；適切な崩壊促進物質は、例えば、澱粉または架橋ポリビニルピロリドンであり；適切な結合剤は、例えば、澱粉、ゼラチンもしくは直鎖ポリビニルピロリドン、そしてまた酸性結合剤、例えば微結晶セルロース

である。

本発明による方法は、水の存在下で、個々の成分を混合することによって実施される。成分が添加される順序は、決定的なことではない。

かくして、添加物および補助成分が、最初に、慣用の混合機に負荷され、そして混合される。この混合物に対して、活性化化合物が、それ自体か、またはその水溶性塩もしくは誘導体の形態、好ましくはその塩水溶液の形態において添加され、そして混合される。かくして得られる混合物が、次いで、エンボン酸と、それ自体か、またはその水溶性塩もしくは誘導体の形態、好ましくはその塩水溶液の形態において混合され、そして乾燥混合物を用いる場合には水の存在下で、混合される。

水溶液剤を製造するためには、水混和性の溶媒と補助剤の添加が有用であろう。

そのような添加物の例は、プロピレングリコール、エタノール、イソプロピルアルコール、アセトン、N-メチルピロリドン、2-ピロリドン、クロロブタノール、ベンジルアルコール、保存剤、安定剤、例えば亜硫酸Na、Na-EDTA、着色剤、粘度増強物質、例えばポリビニルピロリドン、セルロース誘導体、ゼラチン、澱粉にかかわるを包含する。

活性化化合物（塩）溶液の濃度は、0.5～50%；好ましくは10～40%である。

エンボン酸（塩）溶液の濃度は、0.5～40%；好ましくは5～30%である。

上記方法により製造される生産物におけるエンボン酸に対する活性化化合物の比率は、活性化化合物1molを用いる場合は、エンボン酸0.5～5mol、好ましくは0.7～2mol、より特にエンボン酸1molである。

個々の成分は、いかなるタイプの混合機においても混合できる。例えば、切断器具をもつ強力混合機は、均質な混合物を製造するためには特に適切である。使用される溶液または水は、交互でも、連続でも、またパッチ法でもどんな順序においても、傾けて入れたり（tipping）、注ぎ入れたり、散布したりまた

は噴霧したりして乾燥混合物に添加される。

湿潤混合物は、さらに処理される、例えば、擦り砕かれ、乾燥され、次いで、例えば篩過されるか粉碎にされる。

同様に、流動床法を用いる造粒は、適切な製造方法である。この目的のために、例えば、溶液が、移動する混合物上に、1個以上のノズルを用いて散布され、そして所望であれば、その工程で乾燥される。

特に小さい粒子が必要な場合には、微粉化が場合により実施されてもよい（例えば、空気衝撃（air impact）、ピーズもしくは粉碎ミルを用いて）。

本発明により製造される製剤は、他の添加物と混合されてもよく、飼料適用の場合には、これらは、例えば単一飼料もしくはそれらの混合飼料であってもよい。そのような製剤は、粉末形態、乾燥または湿潤状態で、押し出しまたはベレット化される。

本発明による製剤は、食物ベレットでは乾燥を適用されてもよい。結合剤の添加は有益であろう。適切な結合剤は、例えば植物油、動物油も

しくは合成油、脂肪、脂肪酸、脂肪アルコール、ロウ、ゼラチンである。

また、本発明の方法により製造される製剤は、湿潤ベレット中に組み入れられてもよい。そのようなベレットは、動物材料を含んでもよい（例えばモイストベレット）。

また、本発明により製造される製剤は、なかんずく、カプセル中に充填することもできるが、そのカプセルウォールは硬質もしくは軟質ゼラチンから作られる。カプセルは、適当であれば、腸溶コーティングされる。

また、本発明により製造される製剤は、他の経口投与しうる製剤、例えば、

- 経口液剤、希釈後経口投与するための濃厚液剤；
- 経口投与のための乳剤および懸濁剤；
- 製剤化が、半固形基剤または水中油もしくは油中水乳化基剤において処理されるバスタ剤または製剤；
- 固形製剤、例えば散剤、プレミックスもしくは濃厚剤（concentr

a t e s)、ペレット、押し出し粒剤、錠剤、丸剤、カプセル剤；

— または上記剤形の組み合わせ物を製造するために使用することもできる。

本発明による方法によって製造される製剤は、それだけで使用されるか、またはヒトまたは標的動物における病気の予防または治療、特に細菌感染症の治療に適用される製剤中に使用することができる。

それらは、特に、老人医学および小児医学の分野において、または特に敏感な動物、例えばネコ、ブタもしくは魚類の動物病治療の実施にお

いて使用するために適切である。

本製剤は、ヒトおよび動物にとって病原性のある微生物に対して活性がある。

これらの微生物は、次のものを包含する：

1. スピロヘータ科（例えば、トレポネマ (*Treponema*) 属、レプトスピラ (*Leptospira*) 属、ボレリア (*Borrelia*) 属)

2. スピリルム科

3. ミクロコッカス科（例えば、パイオタイプA-Fのブドウ球菌、*St. hyicus*）

4. ストレプトコッカス科（例えば、ストレプトコッカス・ウベリス (*Streptococcus uberis*)、*St. equi* (*St. equi*)、*St. agalactiae* (*St. agalactiae*)、*St. dysgalactiae* (*St. dysgalactiae*)、*Lancefield* 群A-Nの連鎖球菌)

5. シュードモナス科（例えば、シュードモナス・マレイ (*Pseudomonas mallei*)、*P. copacica* (*P. copacica*)、*P. aeruginosa* (*P. aeruginosa*)、*P. maltophilia* (*P. maltophilia*)、ブルセラ属、例えばブルセラ・アボルトス (*Brucella abortus*)、*B. melitensis* (*B. melitensis*)、*B. suis* (*B. suis*)、ボルデテラ属、例えばボルデテラ・ブロンキセプティカ (*Bordetella bronchiseptica*)、モラクセラ (*Moraxella*) 属、アシネトバクター (*Acinetobacter*) 属

6. 腸内細菌科（例えば、タイプB-Eのサルモネラ (*Salmonella*) 属、シゲ

ラ (Shigella) 属、E. コリ (E. coli)、クレブシエラ (Klebsiella) 属、プロテウス (Proteus) 属、シトロバクター (Citrobacter) 属、エドワルドジエラ (Edwardsiella) 属、ヘモフィラス (Haemoph

ilus) 属、プロビデンス (Providencia) 属、エルシニア (Yersinia) 属)

7. ビブリオ科 (例えば、ビブリオ属、例えばビブリオ・コレラエ (Vibrio cholerae)、パスツレラ属、例えばパスツレラ・マルトシア (Pasteurella multocida)、アエロモナス (Aeromonas) 属、アクチノバチラス (Actinobacillus) 属、ストレプトバチルス (Streptobacillus) 属)

8. バクテロイデス科 (例えば、バクテロイデス (Bacteroides) 属、フソバクテリウム (Fusobacterium) 属)

9. エリシペラトリックス (Erysipelathrix) 属、リステリア属、例えばリステリア・モノシトゲネス (Listeria monocytogenes)

10. バチルス科 (例えば、バチルス (Bacillus) 属、クロストリジウム属タイプA-D、例えばクロストリジウム・パーフリンゲンス (Clostridium perfringens))、乳酸桿菌科およびまた嫌気性球菌、例えばペプト連鎖球菌 (Peptostreptococci) およびペプト球菌 (Peptococci)

11. コリネフォルム細菌 (例えばコリネバクテリウム・ビオゲネス (Corynebacterium pyogenes))

12. マイコバクテリウム科 (例えば、ミコバクテリウム・ボvis (Mycobacterium bovis)、M. アビウム (M. avium)、M. ツベルクルシス (M. tuberculosis))

13. アクチノミセス科 (例えば、アクチノミセス・ボvis (Actinomyces bovis)、A. イスラエリイ (A. israelii))

14. ノカルジア科 (例えば、ノカルジア・ファルシニカ (Nocardia

farcinica)、N. アステロイデス (N. asteroides))

15. リケッチア科 (例えば、コキシエラ (Coxiella) 属、リケッチア (Rickettsia) 属)

16. バルトネラ科 (例えば、バルトネラ (*Bartonella*) 属)

17. クラミジア科 (例えば、クラミジア・シタチ (*Chlamydia psittaci*))

18. マイコプラズマ科 (例えば、マイコプラズマ・ミコイデス (*Mycoplasma mycoides*)、*M. アガラクチエ* (*M. agalactiae*)、*M. ガリセプチカム* (*gal. isepiticum*))

ヒトおよび動物に病原性の微生物は、次に挙げる動物の器官系の単感染または混合感染において病気の症状を引き起こす：

肺および気管内腔、消化系、例えば胃および腸；乳房；生殖器官、例えば子宮；軟らかい組織、例えば皮膚、筋肉；爪、かぎづめ、蹄、自動および受動運動系、例えば骨、筋、腱、関節；泌尿器系、例えば腎、尿道、尿管；神経系、耳、眼、鰓。

既に述べたように、本製剤は、ヒトおよび動物における細菌性疾患と戦うために使用される。動物は、次のものを包含する：

哺乳類、例えば、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、ラクダ、毛皮用動物、例えばミンク、チンチラ、動物園動物および実験室動物、例えばマウスおよびラット；

鳥類、例えばガチョウ、ニワトリ、シチメンチョウ、アヒル、ハト、鳥籠の鳥類、実験室鳥類、例えばオウム、セキセイインコ；

魚類、特に商業的に有用な魚類、例えばコイ、マス、サケ、コイの類 (*ten ch*)、ブリ、スズキ、タイ、さらに觀賞魚および水族館魚；

爬虫類、例えばワニ、ヘビ、カエル；

甲殻類、例えば、ペナエイデ (*Penaeidae*)；例えば *P. モノドン* (*P. monodon*)、カニ、ロブスター。

動物の細菌性疾患は、次のものを包含する：

ブタ赤痢、鳥禽のスピロヘータ症、ウシ、ブタ、ウマ、イヌのレプトスピラ症、ウシのキャンピロバクター (*Campylobacter*) 誘発性腸炎、ヒツジおよびブタのキャンピロバクター誘発性流産；ニワトリのキャンピロバクター誘発性肝炎、皮膚感染症；イヌの膿皮症、外耳炎；ウシ、ヒツジおよびヤギの乳腺炎；連鎖球

菌性乳腺炎、ウマ、ブタおよび他の動物類の連鎖球菌感染症；ウシおよび他の動物類の肺炎球菌感染症；馬鼻疽；結膜炎；腸炎；肺炎；ウシ、ヒツジ、ブタのブルセラ症；ブタの萎縮性鼻炎；ウシ、ウマ、ヒツジ、ニワトリおよび他の動物類のサルモネラ症；敗血症；子豚の大腸菌感染症；子宮筋膜炎－乳腺炎－無乳症（MMA）一症候群；クレブジエラ感染症；疑結核症；接触伝染性胸膜肺炎；一次バクテリウム感染症；子馬運動失調症；ウシおよびベットの壊死菌症；レプトスピラ症；ブタおよび他の動物類の丹毒；リステリア症；炭疽；クロストリジウム感染症；破傷風菌感染症；ボツリヌス中毒症；コリネバクテリウム・ピオゲネスによる感染症；ウシ、ブタ、鳥禽および他の動物類の結核；反御動物の副結核症；ノカルジア症；Ｑ熱；ハト病－オウム病；脳脊髄炎；ウシおよび他の動物類のマイコプラズマ症、ブタの地方病性肺炎。

魚類において、細菌性疾患は、次のものを包含する：

細菌性腎臓病（レニバクテリウム・サルモニアルム（*Renibacterium Salmonia* rum）が原因菌である）；連鎖球菌感染症、シュードモナス感

染症、例えば *P. フルオレッセン* (*P. fluorescens*)、*P. アンギリセプチカ* (*P. anguilliseptica*)；エドワルドジエラ感染症、例えば *E. タルダ* (*E. tarda*)；エアロモナス感染症、例えば *A. サルモニシダ* (*A. Salmonicida*)（せつそう症）、*A. ヒドロフィラ* (*A. hydrophila*)；ビブリオ症、例えば *V. アンギララム* (*V. anguillarum*)、*V. サルモニシダ* (*V. salmonicida*)；ビブリオ・パラヘモリチカス (*Vibrio parahaemolyticus*)、*バチルス・クルムナリス* (*B. acillus columnaris*)；リケッチア症、例えば *SRS*。

甲殻類の細菌感染症は、次のものを包含する：

ビブリオ症、例えば *V. アンギラ・パラヘモリチカス*、*V. アンギノリチカス* (*Vibrio alginolyticus*)；シュードモナス感染症、例えばシュードモナス種。

本発明による方法は、下記の製剤を提供する：

実施例 1

モル比 エンロフロキシサシシ： エンボン酸	粒剤 a 1:1	粒剤 b 1:0.9	粒剤 c 1:1	粒剤 d 1:1.5
エンロフロキシサシシ	10.00	10.00	2,500	2,500
グルコノラクトン	6.00	6.00	1,500	--
メタンスルホン酸	--	--	--	0.670
亜硝酸ナトリウム	0.10	0.10	0.025	0.025
エンボン酸	10.82	9.74	2,705	4,057
メチルグルカミン	10.88	--	2,720	4,080
アルギニン	--	8.75	--	--
--MHP-セルロース 50	--	--	1,500	1,500
Ac-Di-Sol	7.00	7.00	--	--
コーンスターチを水分含めて 100まで添加 (重量g)	100.0	100.0	100.0	100.0

添加物および補助剤を、混合造粒機中に導入し、そして混合する。次いで、最初に負荷された混合物に、エンロフロキシサシシ-グルコノラクトンまたはメタンスルホン酸塩の水溶液を添加する。続いて、形成された混合物に、エンボン酸-アルギニンまたはメチルグルカミン塩の水溶液を添加する。次いで、その混合物を、適切な装置（例えば、流動床乾燥機）において乾燥し、そして篩過する（例えば振動篩）。

実施例 1 の方法によって得られた製剤は、それ自体でも使用できるし、粉砕した後でも使用できるし、またさらに、加工して以下の組成の製剤を生成することもできる。

実施例 2

総剤 15 mg

	%	mg/錠剤
エンロフロキサシン錠剤 10%	75.00	150.0
コーンスターチ	15.00	30.0
微結晶セルロース	9.55	19.1
ステアリン酸マグネシウム	0.30	0.6
コロイド状シリカ	0.15	0.3
		200.0

実施例 3
錠剤 40 mg

	%	mg/錠剤
エンロフロキサシン錠剤 10%	80.00	400.00
コーンスターチ	10.00	50.00
微結晶セルロース	9.55	47.75
ステアリン酸マグネシウム	0.30	1.50
コロイド状シリカ	0.15	0.75
		500.00

実施例 4
エンロフロキサシン懸濁剤水性 2.5%

エンロフロキサシン錠剤 10%	25.00 g
ベンジルアルコール	1.40 g
カルボキシメチルセルロース-Na	0.50 g
脱塩水	100ml まで 添加

実施例 5
エンロフロキサシン懸濁剤油性 2.5%

エンロフロキサシン散剤 10%	25.00 g
ベンジルアルコール	1.40 g
中核トリグリセリド	100ml まで 調整

実施例 6

エンロフロキサシンペースト剤 2.5%

エンロフロキサシン散剤 10%	25.00 g
脂肪アルコール	5.00 g
白色ワセリン	10.00 g
粘性パラフィン	60.00 g
	100.00 g

実施例 7

エンロフロキサシingle剤 2.5%

エンロフロキサシン散剤 10%	25.00 g
1, 2-エポキシプロピレングリコール	10.00 g
ベンジルアルコール	1.40 g
カルボキシメチルセルロース-Na	2.50 g
脱塩水	61.10 g
	100.00 g

実施例 8

薬物添加飼料 0.05%

エンロフロキサシン散剤 10%	0.5 g
混合飼料/ペレット	99.5 g
	100.00 g

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 97/04302

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/495 A61K31/19

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 238 814 A (BAYER AG) 30 September 1987 cited in the application see page 4, line 19; examples 1-3 see page 9	2,3
Y	EP 0 209 900 A (BAYER AG) 21 January 1987 see page 16; claims 3-7	1
X	US 3 733 410 A (ASCHE H) 15 May 1973 see column 2, line 5 - line 25 see column 5, line 60 - column 6, line 9	2
Y	US 5 232 919 A (SCHEFFLER GERHARD ET AL) 3 August 1993 see the whole document	1,3
Y	---	1

-/-

☒ Further documents are listed in the continuation of box C

☒ Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is filed to establish the publication date of another claim or other special reason (see specification)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "C" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "P" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

18 December 1997

16. 01. 98

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P. B. 5818 Patentkanal 2
NL - 2280 HS The Hague
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 051 epe nl
Fax. (+31-70) 340-2010

Authorized officer:
Foerster, W

Form PCT/ISA(210 second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inventor: n/a Application No.
PCT/EP 97/04302

C/(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of documents, with indicator, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 152 986 A (LANGE PETER M ET AL) 6 October 1992 see the whole document ---	1
A	FR 1 452 M (THE NORWICH PHARMACEUTICAL CO.) 20 August 1962 see the whole document ---	1
A	US 3 574 227 A (RIMINGTON IRENE LESLEY ET AL) 6 April 1971 see the whole document -----	1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on parent family members

International Application No.
PCT/EP 97/04362

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0238814 A	30-09-87	JP 62192321 A	22-08-87
		CA 1302274 A	02-06-92
		DE 3779939 A	30-07-92
		DK 81787 A	26-08-87
		ES 2041649 T	01-04-95
		IE 59365 B	09-02-94
		US 5281596 A	25-01-94
EP 0269060 A	21-01-87	DE 3525335 A	22-01-87
		AU 582255 B	16-03-89
		AU 6006206 A	22-01-87
		BR 8603333 A	24-02-87
		CA 1252350 A	17-10-89
		CS 8605351 A	16-07-87
		DK 335386 A	17-01-87
		IE 58750 B	03-11-93
		JP 2033042 C	19-03-96
		JP 7072177 B	02-08-95
		JP 62019569 A	28-01-87
		KR 9402823 B	04-04-94
US 3733410 A	15-05-73	AT 293608 B	15-09-71
		BE 744084 A	06-07-70
		CA 920511 A	06-02-73
		CH 524372 A	30-06-72
		DE 2800322 A	30-07-70
		DK 129079 B	19-08-74
		FR 2034501 A	11-12-70
		GB 1292873 A	18-10-72
		NL 7000063 A	31-07-70
US 5232919 A	03-08-93	SG 153894 A	17-03-95
		AT 106883 T	15-06-94
		AU 2506188 A	18-05-89
		CA 1317595 A	11-05-93
		DE 3836749 A	24-05-89
		DE 3850044 D	14-07-94
		DK 630088 A	14-05-89
		EP 0316539 A	24-05-89
		ES 2053579 T	01-08-94

Form PCT/BA210 (parent family search) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 97/04362

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5232919 A		HK 135494 A IE 64051 B JP 1153586 A	09-12-94 28-06-95 15-06-89
US 5152986 A	06-10-92	DE 3719764 A AU 599239 B AU 1764388 A CA 1318078 A CN 1108968 A CZ 8804096 A DE 3865748 A DK 170573 B EP 0295495 A ES 2040290 T IE 60209 B JP 1004625 A JP 2572815 B KR 951423B B MX 168987 B SK 409688 A SU 1828394 A	22-12-88 12-07-90 15-12-88 18-05-93 27-09-95 15-12-94 28-11-91 30-10-95 21-12-88 01-04-95 15-06-94 09-01-89 16-01-97 23-11-95 16-06-93 09-07-97 15-07-93
FR 1452 N		CH 390254 A DE 1171434 B FR 1590053 A NL 266216 A	13-04-70
US 3574227 A	06-04-71	BE 726488 A DE 1817509 A GB 1174221 A NL 6818653 A,B US 3862312 A	03-07-69 31-07-69 17-12-69 10-07-69 21-01-75

Form PCT/ISA/E10 (patent family members) (July 1992)

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU

- (72) 発明者 ラスト, フベルト
ドイツ連邦共和国デー—51381レーフェル
クーゼン・アウフデムブルフ77アー
- (72) 発明者 シエーア, マルティン
ドイツ連邦共和国デー—42113ブツベルタ
ール・ヘルベルツ—カテルンベルク 7
- (72) 発明者 ハイネン, エルンスト
ドイツ連邦共和国デー—54668エヒテルナ
ヒヤーブリュツク・ボレンドルフアーシユ
トラーセ38
- (72) 発明者 カブレラ, フランシスコ
アメリカ合衆国カンザス州66212オーバー
ランドパーク・メアリーストリート9953